Beitrag zur Kenntnis der Reticulocyten und ihrer klinischen Bedeutung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelm-Universität

zu Berlin,

vorgelegt von

Lili Michaelis.

Tag der Promotion: 24. Juli 1933.

Quakenbrück

Druck: Handelsdruckerei C. Trute

1933.

535

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Gocht.
Referent: Prof. Dr. Bessau.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Beitrag zur Kenntnis der Reticulocyten und ihrer klinischen Bedeutung

von

Lili Michaelis.

(Aus dem Kinderkrankenhaus der Stadt Berlin).

I.

Reticulocyten sind jugendliche rote Blutzellen, die durch eine basophil vitalfärbbare netzartige Substanz gekennzeichnet sind und sich normalerweise in bestimmter Zahl im strömenden Blut finden.

Diese basophile Granulation wurde im Jahre 1892 zum ersten Mal von Ehrlich in Gestalt von „feinen dichten und eleganten Netzen" beschrieben. Er faßte sie als Zeichen eines degenerativen Prozesses auf. 1893 wurde sie von Askanazy bei schweren progressiven Anämien in Erythrocyten, Normoblasten und Myeloblasten gefunden, 1896 wurden die Reticulocyten (Ret.) von Israel und Pappenheim im embryonalen Blut verschiedener Tierarten gesehen. Auf Grund der Feststellung, daß die Substanzia reticulo-filamentosa in sehr vielen, fast in allen Erythrocyten des Knochenmarks nachweisbar ist, wurde entgegen der bis dahin herrschenden Ehrlich'schen Ansicht durch Ferrata und Schilling der nicht degenerative Charakter der Ret. sichergestellt und die Netzbildung als Kennzeichen jugendlicher noch nicht ausgereifter Zellen erkannt. Diese Ansicht wird neuerdings besonders auch von Naegeli und Seyfarth vertreten.

Lange Zeit bestand die Meinung, daß die Subst. gran. fil. nichts mit Polychromasie und basophiler Punktierung zu tun habe (Pappenheim, Hertz, Ferrata). Es gelang dann Sabrazès, Übergangsformen zwischen Polychromasie und Vitalgranulation zu zeigen. Auch Schilling bewies die substanzielle Identität dieser Substanzen, indem er in vitro die eine Substanz in die andere verwandeln konnte. Der Unterschied liegt in Anwendung verschiedener Technik. Sie werden alle drei als identisch erklärt und zwar als morphologische Modifikation einer basischen Jugendsubstanz der

Erythrocyten; ihre Entstehung wird nicht vom Kern, sondern vom Protoplasma abgeleitet. Diese Theorie ist als bewiesen zu betrachten (Brückner, Gawrilow). Und zwar ist diese Subst. gran.-fil. ein Lipoproteid im Kolloidzustand, dessen jeweilige Erscheinungsform durch die Art der Fixierung und Färbung bestimmt wird. Der Anschauung, daß es sich bei den Netzbildern um Kunstprodukte (Farbniederschläge) handele, ist der Befund von Simmel entgegenzuhalten, dem es gelang, an den Erythrocyten sehr junger Kaninchen, die zahlreiche granulierte Elemente von massiver Struktur enthielten, eine Netzstruktur von gleicher Art, wie sie bei der Brillantkresylblaufärbung erscheint, im ungefärbten Nativpräparat bei Dunkelfeldbeleuchtung aufzufinden.

Diese drei Modifikationen sind jedoch nicht gleich zu bewerten. Die grobkörnige basophile Tüpfelung ist unbedingt pathologisch und findet sich ausschließlich bei toxischen Zuständen (Bleivergiftung u. a.). Polychromasie und Ret. sind dagegen nur bedingt pathologisch und kommen unter gleichartigen Bedingungen vor. Hierbei ist die Zählung der Ret. als die bei weitem feinere Methode vorzuziehen. Denn die Beurteilung und Sichtbarmachung eines deutlich gefärbten, wenn auch noch so feinen Netzes, ist sicherer, als die Bestimmung graduell wenig verschiedener Farbtöne. Ein Beweis dafür ist, daß im normalen Blutbild polychromatische Zellen kaum, vital granulierte dagegen immer, wenn auch in geringer Anzahl, gefunden werden. Deshalb ist für genaue klinische Untersuchungen unbedingt die Zählung der Ret. der Schätzung der polychromatischen Zellen im dicken Tropfen (nach Schilling) vorzuziehen.

II.

Reticulocytenzahlen.

a) Normalwerte:

Zahlreiche Autoren haben sich mit der Bestimmung der Ret.-Zahlen beim Normalen beschäftigt. Die gefundenen Werte sind zum Teil recht verschieden.

Die ersten Angaben über Ret.-Zahlen beim Erwachsenen stammen von Rosin und Bibergeil, die mit der Methylenblau-Methode etwa 20 pro mille fanden. 1922 bestimmt Rössingh nach der Methode von Widal, Abrami und Brulé die Ret. bei 30 Normalpersonen und findet Werte von 4—18 pro mille. Ähnliche Zahlen findet auch Engel (1924 und 1926) mit der Schilling'schen Methode. Er gibt in seiner ersten Arbeit 6—13 pro mille, in seiner zweiten 5—20 pro mille als Normalzahl an. Seyfarth dagegen findet bei 50 gesunden Erwachsenen 2 pro mille als Normalzahl, ebenso auch Schilling. Diese Zahl wird ebenfalls von anderen Autoren bestätigt. (Istomanowa, Moldawsky, Mavros, Glitsch, Franke, Cohn, Seyfarth u. a.). Die Differenz der Autoren beruht zum Teil auf Verwendung verschiedener

Technik, aber — wie im Hinblick auf die späteren Eigenresultate anzunehmen — vielleicht auch auf zufälliger Häufung von Individuen mit konstitutionell höheren Zahlen.

Kinder haben im allgemeinen dieselben Normalzahlen wie die Erwachsenen.

Andere Werte haben dagegen Neu- und Frühgeborene. Bei Embryonen zeigen nahezu alle Erythr. Vitalgranulation, die progressiv bis zur Geburt abnimmt. Bei Neugeborenen finden sich im peripheren Blut noch zu einem sehr hohen Prozentsatz Eryth., welche die Subst. gran.-fil. enthalten. Mit dem Einsetzen des extrauterinen Lebens geht die Zahl der vitalfärbbaren Eryth. sehr schnell zurück, um sich ganz allmählich auf eine bestimmte, niedrigere, unter normalen Verhältnissen beim Erwachsenen annähernd gleichbleibende Zahl im peripheren Blut einzustellen. Eine Erklärung für das rasche Verschwinden der Vitalgranulierten folgt später.

Hertz findet bei Neugeborenen 11 %, Nazarowa 0,5—8,2 %. Seyfarth beobachtete wenige Stunden nach der Geburt 5—10 %, in den ersten 10 Tagen schnelles Absinken auf 2 %, nach 6 Wochen auf 0,7 %. Viel niedrigere Werte werden dagegen von Luzzato und Ravenna (1 %) und Frank (0,1—0,8 %) beobachtet.

Bei Frühgeburten finden Seyfarth und Jürgens Werte von 10 bis 30 %, die langsamer abnehmen, als bei ausgetragenen Kindern. Nazarowa gibt 2—3 % an, Moldawsky 3—4 % und Creveld als Durchschnittswert in der ersten Woche 2,5 %, in der 4. Woche 0,7 % an.

I. Tabelle.

Reticulocytenzahlen beim normalen Erwachsenen:

Rosin u. Bibergeil (1904)	20 ‰	Methylenblau-Methode
Luzzato u. Ravenna (1912)	0,9—1,9 ‰	
Rössingh (1922)	4—18 ‰	Widal, Abrami, Brulé
Engel (1924)	6—13 ‰	Schilling-Seyfartth
Istomanowa (1926)	1—5 ‰	Widal, Abrami, Brulé
Cohn (1926)	0—4 ‰	Schilling-Seyfarth
Seyfarth (1927)	1—2 ‰	Schilling-Seyfarth
Frank (1927)	1—8 ‰	Schilling-Seyfarth
Moldawsky (1928)	1—2 ‰	Schilling-Seyfarth
Mavros (1929)	2—3 ‰	Schilling-Seyfarth
Schapiro (1930)	2 ‰	Schilling-Seyfarth
Glitsch (1930)	1—2 ‰	Schilling-Seyfarth
Franke (1931)	2 ‰	Zählkammer-Methode
Trachtenberg (1931)	3—14,5 ‰	Zählkammer-Methode
Ginzberg u. Heilmeyer (1932)	3—12 ‰	Zählkammer-Methode
Nazarowa (1932)	5 ‰	

II. Tabelle.

Ret.-Zahlen beim Neugeborenen:

Hertz (1910)	11 %
Luzzato und Ravenna (1912)	1 %
Seyfarth (1927)	5—10 %
Frank (1927)	0,1—0,8 %
Nazarowa (1932)	0,5—8,2 %

III. Tabelle.

Ret.-Zahlen bei Frühgeborenen:

Seyfarth und Jürgens (1927)	10—30 %
Moldawsky (1927)	3—4 %
Nazarowa (1932)	2—3 %
Creveld (1932)	2,5 %

b) Erhöhte Ret.-Zahlen.

Vermehrung der Ret. entsteht unter zahlreichen Bedingungen:

1. Durch Eingriffe, wie zum Beispiel Lumbalpunktion, nach der Ginzberg und Heilmeyer einen schnellen, krisenartigen, kurz dauernden Anstieg der Ret. beobachteten, den sie durch Reiz auf die Stammganglien erklärten. Ähnliche Beobachtungen von Reticulocytose machte Schapiro nach Blutentziehungen und Anlegen von Schropfköpfen. In mehreren Versuchen an Kindern konnten wir auch diese Befunde bestätigen, und zwar war der Anstieg der Ret. je nach der Ausgangszahl entsprechend hoch.

Von Wichtigkeit sind die Feststellungen von Moldawsky, der Reticulocytose als erstes Zeichen einer Röntgen- und Radiumschädigung fand.

Reticulocytose nach Aufenthalt in verdünnter Luft wird durch Sauerstoffmangel bewirkt, der ja bekanntlich auch eine starke Vermehrung der Eryth. zur Folge hat. Die hohe Ret.-Zahl bei Früh- und Neugeborenen mit ihrem schnellen Absinken während der ersten Lebenstage ist ebenfalls auf schlechte O.-Versorgung in utero und Änderung derselben bei Lungenatmen zu beziehen.

2. Durch toxische Reize, wie zum Beispiel bei Bleivergiftung, nach größeren Eisen- oder Arsendosen, deren Wirkung auf die Ret. und Knochenmarksfunktion neuerdings von Wichels und Höfer experimentiell genau untersucht worden ist.

Hierher gehört auch die Wirkung der hormonalen Toxine. Landsberg und Moldawsky fanden eine beträchtliche Ret.-Vermehrung beim Basedow, die bereits schon in den frühesten Stadien vorhanden ist. Istomanowa und Chudoroschewa untersuchten die Wirkung von intravenösen Adrenalin-Injektionen an Tieren und stellten starke Vermehrung der Ret. fest ohne Steigerung der Erythro-

poese. Sie erklärten sie durch die Adrenalinwirkung auf die Gefäße des Marks, die den Übergang junger Eryth. aus dem Knochenmark in die Gefäßbahn fördert.

Feldmann und Jankelewitsch fanden eine mäßige Ret.-Vermehrung bei Gravidität, die als „physiologische Toxikose" aufgefaßt werden muß. Auch die Ret.-Vermehrung bei Blutkrankheiten (Perniziosa, Anämie) ist toxisch bedingt.

3. Durch Infekt.

Die Angaben über Ret.-Vermehrung bei Infekten sind nicht einheitlich. Kugelmaß und Lampe, die Untersuchungen an einem großen Material von Kindern vorgenommen haben, fanden bei lobären Pneumonien, Broncho-Pneumonien, Otitis media usw. fast immer eine erhebliche Reticulocytose. Tsonos dagegen gibt an, daß Ret.-Vermehrung bei Infekten absolut nicht obligat ist, sondern auch fehlen kann. Es läßt sich keine konstante Beziehung der Ret.-Zahl zur Schwere des Infektes nachweisen. Schwere und leichte Infekte gehen gleicherweise teils mit normalen, teils mit erhöhten Ret.-Zahlen einher.

Bei mehreren, längere Zeit in unserer Beobachtung stehenden Kindern konnten wir die Wirkung leichter Infekte auf die Ret.-Zahl ohne Veränderung des roten Blutbildes feststellen. Es seien zwei Beispiele angeführt:

1. Fall: Knabe H. P. 6 Monate Hb. 85, E. 5,8, Ret. 6 pro mille. Nach 14 Tagen Infekt (Bronchitis) Hb. u. E. unverändert, Ret. 19 pro mille.

Umgekehrt bei Fieberfall Abnahme der Ret.

2. Fall: Mädchen R. P. 7 Monate Hb. 85, E. 6, 12, Ret. 22 pro mille. Nach 14 Tagen Fieberabfall: Ret. 12 pro mille.

4. Konstitutionell bei Ikterus haemolyticus, bei dem die besondere Bedeutung der „hématies granuleuses" schon lange durch die Beobachtungen von Chauffard und Fliessinger (1907) bekannt ist.

Auch bei Polyglobulie fanden Glitsch und Seyfarth Ret.-Vermehrung.

5. Lokaler Reiz auf das Knochenmark, z. B. Metastasen.

c) Verminderung der Ret.-Zahlen

tritt auf bei Schädigung und Insuffiziens des Knochenmarks, z. B. bei aplastischer Anämie, Kachexie, schweren Toxikosen. Auch bei der Chlorose wird eine derartige Regenerationsschwäche angenommen, die wohl durch den Ausfall gewisser Hormone bedingt ist. (Naegeli).

III. Eigene Untersuchungen.

Methodik.

Es wurde nach der Schilling'schen Methode gearbeitet, die auch von vielen anderen Autoren verwandt wird und vielfach erprobt ist (Seyfarth, Cohn, Moldawsky, Landsberg, Ostomanowa, Gawrilow u. a.).

Völlig entfettete und trockene Objektträger werden mit einer 1%igen Lösung von Brillantkresylblau in absol. Alkohol so beschickt, daß die ganze Fläche hellgrau-blau erscheint. Darauf Blutausstrich mit möglichst dünner, gleichmäßiger Verteilung der Eryth. Der noch feuchte Objektträger kommt 5—10 Minuten in die feuchte Kammer. Auszählung ohne Giemsa-Nachfärbung mit Okularblende.

Bei allen Untersuchungen wurde dieselbe Methode angewendet. Dies ist erforderlich, um dem Einwand zu begegnen, daß differente Zahlen der verschiedenen Methode zuzuschreiben seien. Es darf wohl zweifellos angenommen werden, daß bei einer bestimmten Methode die Fehlerquelle, d. h. in diesem Fall die Zahl der nicht gefärbten Zellen, immer gleich ist. Wenn die gefundenen Zahlen sonach keinen absoluten Wert beanspruchen, so sind sie doch verwendbar, quantitative Unterschiede festzustellen.

Als Rn. sind nachstehend bezeichnet „normale" Ret.-Zahlen bis 5 pro mille, als Rhn. „hochnormale" bis 9 pro mille, als R+ bezw. R++ Ret.-Zahlen von 10—19 pro mille und 20—30 pro mille. In den meisten Fällen ist mehrmals gezählt worden.

a) Gesunde Kinder ohne Anämie.

Befunde bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis zu 9 Jahren ohne Infekte und ohne Anämie.

Tabelle IV.

	Rn.	Rhn.	R+	R++
26 Säugl.	4	7	7	8
6 Klein-K.	3	1	2	0
7 gr. Kinder	4	0	1	2
39 Kinder	11	8	10	10

Aus dieser Tabelle ergeben sich große Differenzen. Es erhebt sich die Frage, ob man daraus einfach schließen soll, daß schon in der Norm sehr große Schwankungen vorkommen, oder ob, wie das schon Tsonos ins Auge faßte, Unterschiede in der Bereitschaft zur Ret.-Vermehrung auf konstitutionellen Unterschieden beruhen. Wir richteten unser Augenmerk dabei besonders auf Erscheinungen des Lymphatismus. Zur Beantwortung dieser Frage dienen folgende Tabellen:

Tabelle V.

Rn.-Werte.

Name:	Alter	Hb.:	Eryth.:	Ret.:	Ly.:	Milz
S. E.	5 M.	80	4,4	4	—	∅
B. F.	6 „	75	5,6	4	—	„
G. K.	15 „	78	5,0	3	—	„
P. J.	19 „	83	4,34	2	—	„
F. M.	2 J.	80	4,6	4	—	„
T. B.	3 „	80	5,0	4	—	„
C. E.	5 „	78	4,2	3	—	„
S. J.	6 „	86	4,3	4	—	„
J. M.	6 „	75	4,5	1	—	„
H. Q.	7 „	80	4,15	1	—	„
M. G.	7 „	82	4,3	2	—	„

Tabelle VI.

Rhn.-Werte.

Name:	Alter	Hb.:	Eryth.:	Ret.:	Ly.:	Milz
A. R.	4 M.	70	4,64	6	42	+
W. E.	5 „	80	5,92	9	79	+
W. S.	5 „	80	4,1	9	57	+
B. B.	6 „	80	4,4	9	—	+
R. P.	12 „	77	4,32	7	44	++
F. K.	12 „	70	4,5	6	—	∅
H. T.	18 „	87	4,92	7	—	+
H. J.	3 J.	78	4,2	9	31	∅

Tabelle VII.

R+-Werte.

Name:	Alter	Hb.:	Eryth.:	Ret.:	Ly.:	Milz
H. P.	6 M.	85	4,48	19	58	++
E. W.	6 „	82	4,52	16	64	+
G. S.	7 „	80	4,52	15	67	+
H. B.	7 „	70	4,4	12	48	+
E. E.	8 „	75	4,88	12	60	+
H. B.	16 „	90	5,22	11	70	+
K. K.	21 „	75	4,1	13	49	+
F. M.	2 J.	72	5,78	14	52	+
H. W.	2 „	80	4,18	14	61	+
G. W.	7 „	75	5,18	17	45	+

Tabelle VIII.

R++-Werte.

Name:	Alter	Hb.:	Eryth.:	Ret.:	Ly.:	Milz
K. M.	3 M.	75	4,86	29	65	∅
G. G.	6 „	90	4,6	21	59	+
H. L.	6 „	75	4,2	21	41	+
W. H.	6 „	70	3,9	20	78	+
E. K.	8 „	73	4,9	38	71	+
R. R.	8 „	85	6,12	22	45	++
L. G.	18 „	72	4,96	30	56	+
E. P.	21 „	75	3,8	20	38	+
G. B.	7 J.	78	4,88	21	—	+
H. G.	9 „	80	4,28	20	50	++

Ergebnis:

Diese Untersuchungen zeigen, daß eine gewisse Anzahl der Kinder bei normalem roten Blutstatus eine deutliche Ret.-Vermehrung aufweist, die nicht einfach durch Regenerationsvorgänge im Mark erklärt werden kann. Es ergab sich bei genauer Untersuchung und Zusammenstellung der Kinder mit Reticulocytose, daß sie alle mehr oder weniger ausgeprägt, sich durch Symptome auszeichnen, die zum Bilde des Lymphatismus gehören. Hierzu rechnet man normal- und übergewichtige Kinder mit reichlichem, schwammigem Fettpolster, schlaffer wässriger atonischer Muskulatur, schlechtem Allgemeinturgor, Blässe, Hyperplasie der Lymphdrüsen und Adenoiden, deutlicher Milzvergrößerung und Lymphocytose.

Von den 39 untersuchten Fällen haben ca. nur 33% normale R.-Werte und diese sind ohne lymph. Symptome, während die übrigen mit Rhn. bezw. R+ und R++ fast alle lymph. Konstitution zeigen, mit Milzschwellungen, relativer Lymphoc. und pastösem Habitus. Demnach besteht unverkennbar eine Beziehung zwischen Ret.-Zahl und lymph. Hyperplasie.

Folgerung:

Eine vermehrte Ret.-Zahl kommt so häufig im Verein mit Zeichen lymph. Konstitution vor, daß sie an sich als Symptom dieser Veranlagung angesehen werden kann. Das spricht dafür, daß die den Lymphatismus bedingende Ursache nicht nur das lymphatische System, sondern auch das hämatische System beeinflußt.

b) Vergleich zwischen Anämien mit und solchen ohne lymph. Konstitution.

Schon Tsonos hat gefunden, daß bei gewöhnlichen Anämien Fälle mit und solche ohne Ret.-Vermehrung in ungefähr gleicher Zahl vorkommen. Auch eine konstante Beziehung der Ret.-Zahl zur Schwere der Anämie war nicht vorhanden.

Um die Frage zu klären, ob die Reticulocytose als Zeichen der Regeneration des Blutes oder als konstitutionell bedingt zu betrachten ist, haben wir anämische Kinder verschiedener Konstitutionen untersucht und die Ret.-Zahl verglichen.

1. Leichte Anämien (Hb 60—69, Ery. 3, 1—5,2 Mill.).

Tabelle IX.

Nicht-Lymphatiker.

Name	Alter	Hb	Ery.	Ret.	Ly.	Leuk.	Milz	Drüsen
J. B.	3 M.	68	4,2	3	—	—	∅	∅
F. L.	3 „	65	3,8	8	—	—	„	„
H. K.	6 „	66	4,1	2	—	—	„	„
W. F.	6 „	60	5,2	20	—	—	„	„
W. G.	7 „	61	3,1	10	—	—	„	„
S. R.	15 „	60	4,3	5	—	—	„	„
A. R.	15 „	68	4,6	5	—	—	„	„
W. H.	15 „	63	4,86	7	42	12 200	„	„
L. R.	2 J.	63	3,9	5	—	—	„	„
W. G.	2½ J.	65	3,2	3	—	—	„	„
R. L.	2½ „	65	4,36	15	—	26 000	„	„
M. K.	6 J.	61	3,6	5	30	9 400	„	„
P. K.	7 „	65	4,4	4	—	—	„	„

Tabelle X.

Lymphatiker.

Name	Alter	Hb	Ery.	Ret.	Ly.	Leuk.	Milz	Drüsen
G. M.	2 M.	64	3,3	22	68	—	1½	+
W. W.	2 „	60	3,2	12	74	—	3	+
K. W.	10 „	68	3,9	20	93	12 000	1	+
E. A.	10 „	68	4,76	13	70	10 500	+	+
R. A.	15 „	63	3,8	8	—	—	1	+
N. W.	2 J.	62	3,2	22	38	19 000	1½	+

Zusammenfassung der Tabelle IX und X.

	Rn.	Rhn.	R+	R++
13 Nichtlymphat.	8	2	3	0
6 Lymphatiker	0	1	2	3

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß Kinder mit lymph. Konstitution fast alle erhöhte, die Hälfte sogar stark erhöhte Werte haben, während Nicht-Lymph. zu ⅔ normale Werte aufweisen.

Noch deutlicher zeigt sich dieser Unterschied bei schweren Anämien.

2. Schwere Anämien (Hb 28—59, Ery. 1,5—3 Mill.).

Tabelle XI.

Nicht-Lymphatiker.

Name	Alter	Hb	Ery.	Ret.	Ly.	Leuk.	Milz	Drüsen
L. G.	4 M.	29	1,51	9	—	—	∅	∅
H. L.	4 „	53	2,98	3	—	—	„	„
L. M.	4 „	58	3,1	26	62	—	„	„
H. F.	4 „	52	3,0	31	—	—	„	„
E. D.	5 „	58	3,68	8	—	—	„	„
H. L.	7 „	52	4,2	7	—	—	„	„
M. A.	7 „	53	2,9	7	80	—	„	„
C. V.	7 „	52	3,8	3	—	—	„	„
J. K.	10 „	45	3,7	12	—	—	„	„
F. M.	12 „	55	3,6	12	—	—	„	„
H. H.	15 „	55	2,94	8	—	—	„	„
G. M.	6 J.	56	3,2	4	—	—	„	„
H. E.	8 „	46	3,5	3	20	—	„	„
G. L.	8 „	39	2,05	28	—	—	„	„
M. V.	9 „	58	3,6	1	32	—	„	„
E. L.	11 „	31	1,54	1	—	—	„	„
H. F.	13 „	52	3,76	3	—	—	„	„

Tabelle XII.

Lymphatiker.

Name:	Alter:	Hb:	Ery.:	Ret.:	Ly:	Leuk.:	Milz:	Drüsen:	Bemerkung:
G. S.	3 M.	53	3,3	60	64	—	1	+	
E. S.	4 „	37	1,95	28	78	6.800	3	++	Normobl. 4 Aniso-Poikilocytos.
C. B.	4 „	55	3,96	29	47	10.000	+	+	
H. L.	5 „	52	2,84	23	67	—	1½	+	
H. Z.	6 „	56	3,3	10	41	18.000	+	+	
R. M.	7 „	28	1,5	71	84	23.600	1	++	Normobl. + Aniso-Poikilocytos.
H. B.	7 „	41	2,9	28	38	11.600	1	+	
G. R.	8 „	38	3,3	13	51	12.800	1	+	
W. K.	12 „	46	3,8	23	59	6.600	1	+	
G. D.	12 „	55	3,2	20	66	—	2	+	
R. K.	12 „	55	3,6	26	—	—	1	++	
H. R.	15 „	56	4,8	12	58	13.400	+	+	

Zusammenfassung der Tabellen XI und XII.

	Rn.	Rhn.	R+	R++
17 Nicht-Lymphatiker	7	5	2	3
12 Lymphatiker	0	0	3	9

Während Nicht-Lymph. zu ⅔ noch normale bezw. hochnormale Werte haben, finden wir bei den Lymph. zu ⅔ sehr stark erhöhte Zahlen, bis zu 60 ‰ und darüber. Bemerkenswert ist auch, daß bei den schweren Anämien des Lymph. häufig außer den zum Teil sehr

unreifen Ret. mit starker Netzbildung, Normoblasten, Poikilo- und Anisocytose gefunden werden. Demnach scheint auch ein Parallelismus zwischen starker Reticulocytose und dem Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen zu bestehen.

Die Klinik unterscheidet bei den Anämien des frühen Kindesalters eine einfache Anämie, bei der auch in den schwersten Formen keine oder nur sehr wenige Erythroblasten gefunden werden und lymph. Hyperplasien fehlen, und eine erythroblastische Form, für die neben dem Auftreten zahlreicher kernhaltiger Roter, die Milz und Drüsenvergrößerung kennzeichnend sind. Ihr Gipfeltyp ist die Jaksch-Hayemsche Anämie. In ihrer äußersten Entwicklung sind diese beiden Formen einander scheinbar so fremd, daß eine frühere Zeit an zwei verschiedene Krankheiten glauben konnte. Gegenwärtig wird wohl von Niemandem mehr die Einheit bestritten, die bewiesen ist, durch das Geknüpftsein an dieselben infektiösen und alimentären Ursachen und durch die fließenden Übergänge, die von einem Gipfeltyp zum andern führen. Verschieden ist nur die Reaktion der Individuen auf diese Ursachen, und die Art der Reaktion wie bestimmt durch die Veranlagung. Die erythrobl. Anämie ist die Reaktion des konstitutionellen Lymphatikers, die einfache die Reaktion des Nicht-Lymph. Vorstehende Untersuchungen lehren, daß die Verschiedenheit der Knochenmarks-Reaktion sich auch auf das Verhalten der Ret. erstreckt: Neigung zur Vermehrung beim Lymph. gegenüber Neigung zur Wahrung normaler Zahlen beim Nicht-Lymph.

Zum Beleg hierfür die Krankengeschichten zweier zufällig gleichzeitig behandelter schwerer Fälle, deren einer der einfachen, deren anderer der erythroblastischen-lymph. Form angehört.

1. Fall:

Mädchen E. Sch., 4 Monate, Lymphatiker, wegen leichter Dyspepsie eingeliefert, die schnell behoben wird. Gute Gewichtszunahme. 1½ Monate nach Aufnahme leichter grippaler Infekt, mäßig erhöhte Temperatur, plötzlich auffallende Blässe, allgemeine Lymphdrüsenschwellung, Milztumor (2 Qf.). Jetzt (23. 11.) Hb 37, E. 1,9, Ret. 28 ‰, vereinzl. Normobl., Poikilo-Anisocyt., Leuko. 6800. Nach 7 Tagen (1. 12.) Hb 34, E. 1,44, Ret. 43 ‰, viele Normo- und Megaloblasten, Leuko. 10 000. Nach Bluttransfusion geringe Erholung, Hb 43, E. 2,02, Ret. 20 ‰, Leuko. 6200. Nach 14 Tagen (17. 12.) Hb 30, E. 1,39, Ret. 75 ‰, Leuko. 27 000. Nach weiteren 12 Tagen (29. 12.) Hb 25, E. 1,5, Ret. 107 ‰, Leuko. 24 000, Milz 3—4 Qf. Zahlreiche petecchiale Hautblutungen. Unter Menschenblut und diätetischer Therapie allmähliche Besserung des Blutstatus. Nach 4½ Monaten (10. 4.) Hb 70, E. 3,8, Ret. 21 ‰. Keine Normobl., Aniso-Poikilocytose, Milz ½ Qf. Gute Gewichtszunahme.

2. Fall:

Knabe L. G., 4 Monate, Nicht-Lymphatiker, ebenfalls wegen leichter Dyspepsie eingeliefert. Auch hier 1½ Monate nach Aufnahme leichter Infekt, erhöhte Temp., zunehmende Blässe. Keine wesentlichen Drüsenschwellungen. Milz nicht palpabel. Am 22. 11.: Hb 29, E. 1,51, Ret. 9 %o, Leuko. 21 000, rotes Blutbild normal. Nach 10 Tagen (2. 12.): Hb 42, E. 2,22, Ret. 9 %o. Auch spätere Blutstaten zeigen keine Zunahme der Ret., dagegen allmähliche Besserung der Anämie.

IV.
Zur klinischen Bedeutung der Reticulocyten.

Die Bestimmung der Zahl der im strömenden Blut vorhandenen Ret. ist eine klinische Untersuchungsmethode, der heute für Diagnose und Prognose bestimmter Erkrankungen immer mehr Wert beigemessen wird. Ganz allgemein herrscht bis jetzt die Auffassung, daß das vermehrte Auftreten der Ret. „das sicherste und frühste Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Knochenmarks" bedeutet (Naegeli), und somit ein Kriterium für den Verlauf einer Anämie und die Wirkung der eingeleiteten Therapie darstellt. Lebhafte Reticulocytose wird prognostisch günstig als Zeichen energisch einsetzender Regenerationsvorgänge beurteilt. Dem entgegen sieht Engel in dem vermehrten Auftreten der Jugendformen im Blut nicht unbedingt „das Zeichen einer einsetzenden Regeneration, sondern ein Geschehnis für sich, eine bloße Ausschwemmung unreifer Elemente, die nur eine Änderung im Ausschwemmungs- bezw. Retentionsmechanismus der Frühformen beweist, doch keinen Einblick in die tatsächlich vorhandene Knochenmarkstätigkeit erlaubt."

Gegen die geläufige Ansicht spricht sich auch Tsonos aus, der an eine konstitutionell bedingte pathologische Labilität der die Ret.-Abgabe ins strömende Blut regelnden Funktion denkt, die — wie ergänzend auf Grund vorstehender Untersuchungen hinzugefügt werden möge — mit dem Lymphatismus in Beziehung steht.

Für die Beantwortung der Frage nach der klinischen Bedeutung der Ret.-Vermehrung im Blute sind folgende Feststellungen von Wichtigkeit:

Erstens: Vermehrte Ret.-Zahl findet sich häufig auch bei nicht anämischen und auch sonst nicht erkennbar in ihrem Wohlbefinden gestörten Kinder, unter Umständen also, wo für regenerative Vorgänge keinerlei Veranlassung besteht.

Zweitens: Ebensowenig liegt eine solche Veranlassung vor bei Infekten, die den sonstigen normalen Blutstatus nicht in Mitleidenschaft ziehen, und bei denen keinerlei Hinweis auf erhöhten Blutzerfall zu finden ist, zu dessen Ausgleich eine beschleunigte Erythrocytenbildung erforderlich wäre. Trotzdem ist auch hier vielfach eine Ret.-Vermehrung nachweisbar. (Tsonos, eigene Fälle.)

Drittens: Bei Anämischen besteht kein Parallelismus zwischen dem Grade der Anämie und der Zahl der Ret. Leichte Anämien können mit starker, schwere ohne Vermehrung der Ret. einhergehen, ohne daß bei den zweiten nach Lage des Falles und seinem Verlauf ein aplastischer Zustand vorliegt. (Tsonos.)

Viertens: Nicht obligat ist auch ein Parallelismus zwischen Ret.-Zahl und Blutbefund, während der Heilung von Anämien. Die Besserung kann sowohl mit als auch ohne Vermehrung der Ret.-Zahl erfolgen, andererseits kann sie trotz ausgesprochener Reticulocytose ausbleiben, ohne daß etwa ein vermehrter Zellverfall vorhanden wäre, der solches zu erklären vermöchte (Tsonos).

Mit der Auffassung der Reticulocytose als regenerativer Vorgang sind diese Tatsachen nicht vereinbar. Und, wenn man dem entgegensetzen wollte, daß lebhafte Blutregenerierung, wie sie unter Eisen- oder Lebertherapie statt hat, so gut wie stets mit einer Ret.-Krise einhergeht, so wäre zu sagen: Gewiß wird bei akut regenerativer Tätigkeit das Knochenmark unreife Eryth. in größerer Zahl in die Blutbahn werfen, da zur Reifung keine Zeit ist, aber daraus folgert keineswegs, daß das Vorkommen vermehrter unreifer Zellen nun stets Regeneration bedeutet. An sich bedeutet es nicht mehr als eben das, daß irgend ein Anlaß vorliegt, der das Auftreten dieser unreifen Zellen in vermehrter Menge zur Folge hat. Ein solcher Anlaß kann spontan oder therapeutisch eintretende Regeneration, aber sie muß nicht durchaus der einzig mögliche Anlaß sein, sondern es ist zunächst einmal theoretisch noch anderes zu berücksichtigen. Tsonos hat an eine Regulationseinrichtung gedacht, die normalerweise fast nur reife Eryth. in die Zirkulation gelangen läßt. Diese Einrichtung kann konstitutionell labil oder toxisch-infektiös geschädigt sein und läßt dann die vermehrte Abgabe unreifer Zellen zu.

Einfacher und einleuchtender erscheint indessen eine andere Erklärung. Die Ret. sind jugendliche, unausgereifte Zellen. Wenn nun normalerweise im Knochenmark nahezu alle, im strömenden Blut nahezu keine Eryth. reticuliert sind, so besagt das, daß unter physiologischen Verhältnissen die Abgabe in die Zirkulation nicht früher erfolgt, als bis die Reifung vollendet ist. Eine pathologisch vermehrte Zahl von Ret. besagt demnach, daß das in der Norm gut ausgeglichene Verhältnis zwischen Reifungs-Dauer und Verweildauer im Mark geändert ist. Solche Änderung kann bedingt sein durch eine Verkürzung der Verweildauer, wie sie z. B. statt hat, wenn infolge haemolytischer Vorgänge eine reparatorische Steigerung der Zellneubildung gefordert wird, wie besonders beim hämolytischen Ikterus — oder wenn bei Chlorosen und sonstigen Anämien das torpide Mark durch Medikamente zur stärkeren Proliferation gereizt wird. Hier sind in der Tat hohe und höchste Ret.-Zahlen obligat. Wo aber keinerlei Anhalt für Blutzerfall, Anämie und andere noch

etwa in Betracht kommende, zur Hyperplasie anregende Einflüsse vorhanden ist, muß logischerweise die Erklärung in einer

abnorm verlängerten Reifungsdauer

gesucht werden. Eine konstitutionell bedingte Verzögerung der Reifung wäre da die Grundlage der Neigung zur Reticulocytose beim sonst gesunden, nichtanämischen Lymphatiker. Eine toxisch-infektiös bedingte Verzögerung der Reifung — nicht eine Degeneration — gäbe die Erklärung für die vermehrten Ret.-Zahlen bei fieberhaften Infekten, wobei fehlender oder mehr oder weniger ausgesprochener Lymphatismus des kranken Kindes auf der einen Seite, die Schwere des Infektes auf der anderen Seite über den Grad zu entscheiden hätten.

Auch die oben als 3 und 4 angeführten Tatsachen finden bei Bezugnahme auf eine Reifungsverzögerung eine zwanglose Erklärung. Es wäre ein leichtes, diese Ideen für die Blutbildverhältnisse des Lymphatikers noch weiter fortzuspinnen, und so auch in der Bindung der erythroblastischen Form der Anämie an diese konstitutionelle Anämie nichts anderes als eine unter der Herrschaft anämisierender Einflüsse protrahierte Folge der reifungshemmenden Tendenz zu erblicken. Doch sei es mit dieser Andeutung genug.

Eines möge nur noch zum Abschluß hervorgehoben werden. Von dem eben entwickelten Gesichtspunkt aus bedeutet jede die Norm überschreitende Zahl von Ret., daß die Bildung der roten Blutkörperchen sich unter krankhaften Bedingungen vollzieht. Das gilt insbesondere auch für den Fall, daß die Reticulocytose ohne Anämie besteht. Und ebenso gilt es dann, wenn eine vorangegangene Anämie soweit geheilt ist, daß der Blutstatus mit Ausnahme der Reticulocytose wieder normal geworden ist. Von einer vollständigen Heilung darf dann noch nicht gesprochen werden; das wäre erst berechtigt, wenn unter der Behandlung auch die Reticulocytose verschwunden sein würde. Daß sie sich mit fortschreitender Besserung des sonstigen Blutbefundes verringert — wenn auch wesentlich langsamer als dieser — können wir aus eigenen Beobachtungen bestätigen; aber ob es gelingt, sie völlig auf normale Höhe herabzubringen, darüber erlaubt unser Material keine Aussage. Ebensowenig können wir uns zu der interessanten Frage äußern, ob und wie die Reticulocytose eines nicht anämischen Lymphatikers therapeutisch beseitigt werden kann.

Schlußzusammenfassung.

Auf Grund zahlreicher Untersuchungen wird festgestellt, daß Ret.-Vermehrung nicht ausschließlich ein Regenerationsvorgang des Knochenmarks sein kann, sondern konstitutionell bedingte Regulationseinrichtungen dabei eine Rolle spielen müssen.

Der prädisponierte Typ für Reticulocytose ist der Lymphatiker. Es kann mithin Reticulocytose als Symtom des Lymphatismus angesehen werden.

Literatur.

Askanazy: Ztsch. f. klin. Med. Bd. 23. 1893.
Baar u. Stransky: Die klin. Haematologie des Kindesalters, Leipzig 1928.
Brückner: Arch. f. Hyg. Bd. 98. 1927.
Cesaris-Demel: Fol. haemat. Bd. 4. 1907.
A. Cohn: Klin. Wschr. Nr. 24. 1926.
Creveld u. Heylbroek: Rev. Franc. d. Péd. Bd. 8. 1932.
Denecke: Ztsch. ges. exp. Med. Bd. 36. 1923.
Ehrlich: Verh. Kongr. f. inn. Med. Bd. 11. 1892.
Engel: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 7. 1924.
Fol. Haemat. Bd. 33. 1926.
Feldmann u. Jankelewitsch: Zbl. Gynäk. Nr. 53. 1929.
Ferrata: Fol. Haemat. Bd. 4, 1907; Bd. 9. 1910; Bd. 11. 1911.
M. Frank: Mon. f. Kinderh. Bd. 37. 1927.
Franke: Med. Klin. Nr. 12. 1931.
Gawrilow: Fol. haemat. Bd. 38. 1929.
Ginzberg u. Heilmeyer: Klin. Wschr. 26. 11. 1932.
Glitsch: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 73. 1930.
Heilmeyer: Dsch. Arch. klin. Med. 171. 1931.
Hertz: Fol. haemat. Bd. 9. 1910 u. Bd. 10.
Istomanowa: Dsch. Archiv klin. Med. Bd. 153. 1926.
Ztsch. ges. exp. Med. Bd. 52. 1926.
Ztsch. ges. exp. Med. Bd. 70. 1930.
Istomanowa u. Chudoroschewa: Ztsch. f. exp. Med. Bd. 71. 210.
Israel u. Pappenheim: Arch. f. path. Anat. u. Phys. 143. 1896.
Virch. Arch. Bd. CXLIII, 1895.
Kugelmaß u. Lampe: Amer. Journ. of diseases of Ch. Bd. 43. 1932.
Landsberg: Med. Klin. Nr. 47. 1927.
Luzzato u. Ravenna: Fol. haemat. Bd. 13. 1912.
Maurer u. Mileff: Klin. Wschr. Nr. 12. 1927.
Mawros: Z. f. klin. Med. Bd. 110. 1929.
Moldawsky: Jahrb. f. Kinderh. Bd. 116. 1927.
Fol. haemat. Bd. 36. 1928.
Dsch. med. Wschr. Nr. 45. 1928.
Z. f. klin. Med. Bd. 114. 1930.

Naegeli: Blutkr. u. Blutdiag. 1931. 5. Aufl.
Nazarowa: ref. Zbl. f. Kinderh. Bd. 26. 1932.
Ockel: Münch. Med. Wschr. Nr. 39. 1924.
Pappenheim: Fol. haemat. Bd. 9. 1910.
Pfaundler-Schloßmann: Handb. f. Kinderheilk.
Roessingh: Dsch. Arch. klin. Med. Bd. 138. 1922.
Rosin u. Bibergeil: Z. klin. Med. Bd. 114. 1904.
Schapiro: Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 71. 1930.
Schilling-Torgau: Fol. haemat. Bd. 11. 1911.
Seyfarth u. Jürgens: Virch. Arch. Bd. 266. 1927.
Seyfarth: Fol. haemat. Bd. 34. 1927.
Sabrazès u. Muratet: Fol. haemat. Bd. 6. 1908.
Sabrazès u. Leuret: Fol. haemat. Bd. 5. 1908.
Simmel: Verh. d. Kongr. f. Inn. Med. Bd. 36. 1924.
Trachtenberg: Fol. haemat. Bd. 46. 1932.
Tsonos: Klin. Wschr. Nr. 14. 1933.
Weigeldt: Dsch. Wschr. Nr. 44. 1923.
Wichels u. Höfer: Klin. Wschr. Nr. 15. 1930.

Lebenslauf.

Als Tochter des Chemikers Dr. Paul Michaelis wurde ich am 12. 7. 05 in La Plaine bei Genf geboren. Bis zum Ausbruch des Krieges 1914 habe ich die Schule in Lyon (Frankreich) besucht, vorübergehend in Genf, dann in Berlin-Adlershof bezw. Berlin, wo ich 1925 die Reifeprüfung ablegte. Bis 1926 habe ich in Schwerin Säuglingspflege gelernt und als Schwester Examen gemacht. Meine Studiensemester habe ich in Berlin, Freiburg und Innsbruck verbracht. Die Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 1928, das Staatsexamen im Sommer 1931, beides in Berlin. Das praktische Jahr absolvierte ich an der Chirurgischen bezw. Inneren Klinik des Krankenhauses Moabit, Berlin. Nach meiner Approbation am 12. 7. 32 war ich 8½ Monate als Volontärin am Städt. Kinderkrankenhaus Berlin.

Lili Michaelis.